

BREVET D'INVENTION

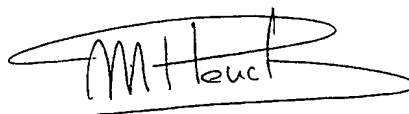
CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 08 OCT. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **8 SEPT 1999**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9911204**
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**
DATE DE DÉPÔT **0 8 SEP. 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE
SANOFI-SYNTHELABO
Madame THOURET-LEMAITRE Elisabeth
174, avenue de France
75013 PARIS

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande de brevet européen

☒ demande initiale

☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent
8142

références du correspondant
ETL/an

téléphone
01.53.77.44.78

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Hétéroaryloxypropanolamines, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SANOFI-SYNTHELABO

Forme juridique

Société Anonyme

Nationalité (s) **Française**

Adresse (s) complète (s)

174, avenue de France 75013 PARIS

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande

n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

Elisabeth THOURET-LEMAITRE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9911204

TITRE DE L'INVENTION :

Hétéroaryloxypropanolamines, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les contenant

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

SANOFI-SYNTHELABO

174, avenue de France

75013 PARIS

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

CECCHI Roberto

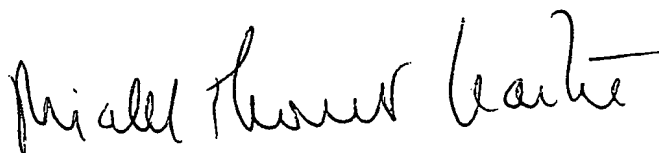
Piazza P. Gobetti, 1 - 26900 Lodi (Italie)

OLIVA Ambrogio

Via Visconti 27 21047 Saronno (Italie)

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire Paris, le 10 septembre 1999



E. THOURET-LEMAITRE

La présente invention concerne de nouvelles propanolamines, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur préparation et des intermédiaires dans ce procédé.

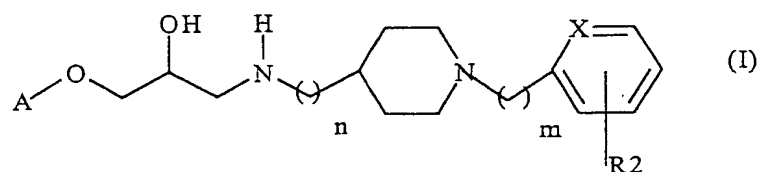
Ces nouveaux composés ont montré une activité agoniste vis-à-vis du récepteur β_3 et peuvent donc être utilisés dans le traitement des pathologies qui bénéficient de l'activation de ce récepteur.

BE 902897 décrit des aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine, ces composés ayant une activité β_1 -bloquante et α -bloquante.

J. Org. Chem., 1988, 63:889:894 décrit d'autres aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine.

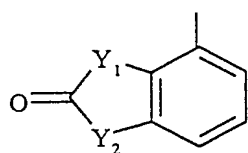
Il a été maintenant trouvé que des hétéroaryloxypropanolamines portant un radical pipéridin-4-yle ou pipéridin-4-ylalkylène sur l'amine possèdent une activité agoniste vis-à-vis des récepteurs β_3 -adrénergiques.

Ainsi la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des propanolamines de formule (I)

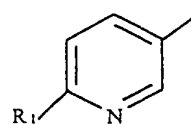


où X est N ou CH ;

A représente un groupe de formule (a) ou (b)



(a)



(b)

R_1 représente l'hydrogène, ou un groupe $-NH_2$, $-NR_3R_4$, $-NR_3CO(C_1-C_4)Alk$, $-NR_3SO_2(C_1-C_4)Alk$;

R_2 représente l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$, un groupe $(C_1-C_4)alcoxy$, un halogène, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-CONR_3R_4$, $-NO_2$, $-SO_2NR_3R_4$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

m et n représentent indépendamment 0, 1 ou 2 ;

R_3 et R_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$;

Y_1 et Y_2 représentent indépendamment NH ou O ;

et leur sels ou solvates.

Dans la présente description le terme " $(C_1-C_4)Alk$ " désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en C_1-C_4 saturé à chaîne droite ou ramifiée.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphorsulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

De plus, lorsque les composés de formule (I) possèdent un groupe carboxy libre les sels comprennent aussi les sels avec des bases minérales, de préférence les sels obtenus avec des bases de métaux alcalins tel que le sodium ou le potassium, ou avec des bases organiques.

Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), font partie de la présente invention.

Des composés préférés de la présente invention comprennent les composés de formule (I) où X représente CH.

D'autres composés préférés de la présente invention sont ceux où X représente l'azote et le groupe R_2 est dans la position 5.

D'autres composés préférés sont ceux où le groupe $(C_1-C_4)Alk$ est un groupe méthyle ou éthyle.

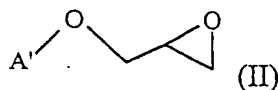
D'autres composés préférés sont ceux où R_2 est choisi parmi $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-NO_2$, $-CONR_3R_4$, $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$, Cl .

D'autres composés préférés encore sont ceux où n et m sont zéro.

Particulièrement avantageux est le composé 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazol-4-yloxy]-2-propanol, éventuellement salifié.

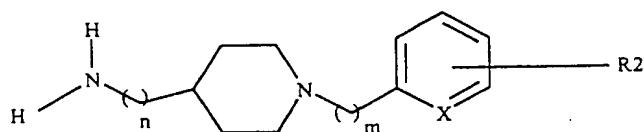
Un autre composé particulièrement avantageux est le 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[2-amino-pyrid-5-yloxy]-2-propanol, éventuellement salifié.

Les composés de formule (I) sont préparés en traitant un époxyde de formule (II) :



35

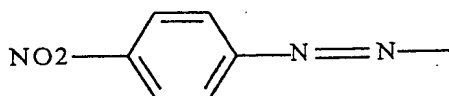
où A' représente le groupe (a) ou le groupe (b) dans lequel R₁ est éventuellement protégé par un groupe protecteur, avec une amine de formule (III) :



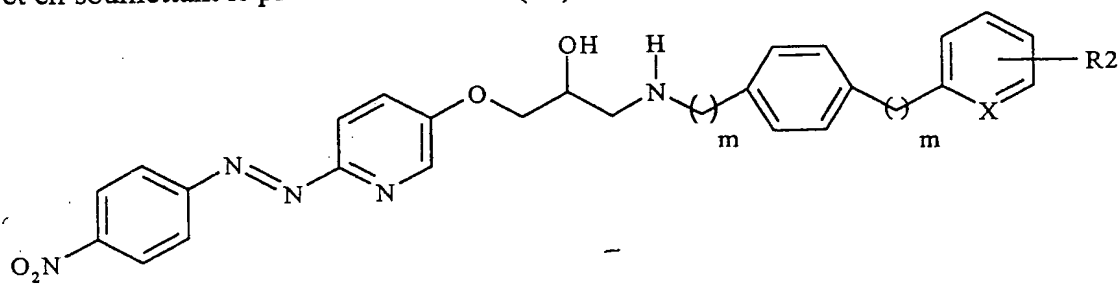
(III)

où m, n, R₂ et X sont tels que indiqués ci-dessus, en éliminant le groupe protecteur éventuellement présent et en transformant le produit de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels ou solvates.

Alternativement, lorsque A représente un groupe (b) et R₁ est un groupe NH₂, les composés de formule (I) sont préparés de préférence par condensation d'une amine de formule (III) avec un produit de formule (II) où A' est le groupe (b) et R₁ est un groupe de formule :



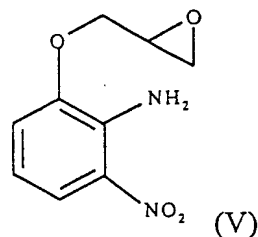
et en soumettant le produit de formule (IV) ainsi obtenu :



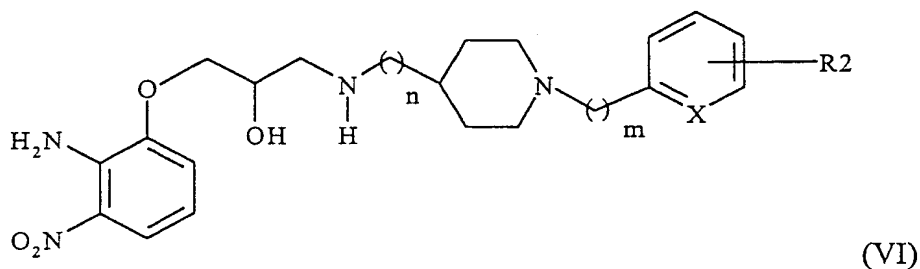
(IV)

à une réaction d'hydrogenation pour transformer le groupe 4-nitrophényldiazenyle en groupe amino.

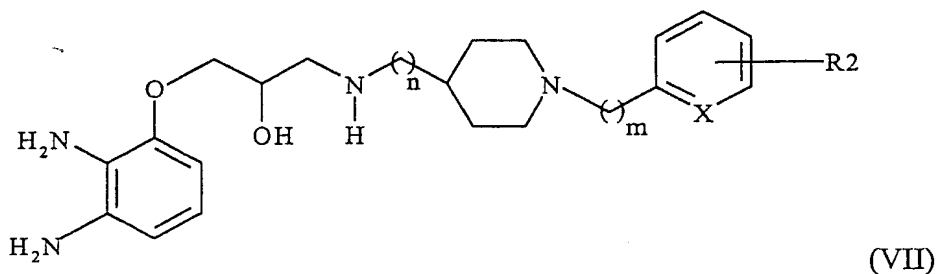
Lorsque A est un groupe de formule (a) et Y₁ et Y₂ représentent un atome d'azote il est également possible de préparer les composés de formule (I) en traitant un composé de formule (V) :



avec une amine de formule (III), en réduisant le groupe nitro du produit de formule (VI) ainsi obtenu :



et en traitant le produit de formule (VII) ainsi obtenu :



avec un agent de carbonylation, à savoir un agent capable d'insérer dans la molécule un groupe carbonyle, tel que par exemple le carbonyldiimidazole ou le phosgène, pour obtenir le produit final, qui peut éventuellement être transformé en un de ses sels ou solvates.

La réaction de réduction du groupe nitro en amino peut être conduite par exemple par hydrogénation catalytique, comme solvant de réaction on peut utiliser par exemple un solvant polaire protique comme l'eau, l'acide acétique, un alcool tel que l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, un ester tel que l'acétate d'éthyle, un éther linéaire ou cyclique tel que le tétrahydrofurane ou le dioxane, ou encore un solvant aromatique tel que le benzène ou le toluène.

La réaction de cyclisation est de préférence conduite à l'aide du carbonyldiimidazole, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane ou un éther linéaire, à une

température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

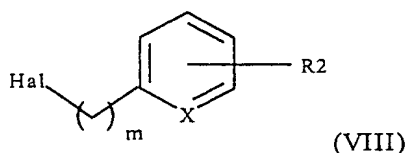
La réaction entre les époxydes et l'amine (III) est réalisée dans un solvant organique, tel qu'un alcool inférieur comme le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol; le diméthylsulfoxyde; un éther linéaire ou cyclique; un amide comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide, et en utilisant des quantités au moins équimoléculaires des réactifs, éventuellement un faible excès d'amine.

La température de la réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

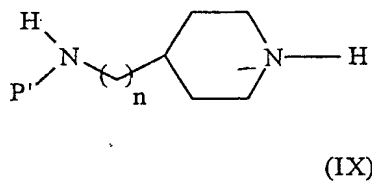
Les composés de formule (II) dans lesquels A' est un groupe (a) peuvent être préparés selon le procédé général décrit dans le schéma III de WO97/10825 ou selon le brevet DE 2700193.

Les composés de formule (II) où A' est un groupe (b) peuvent être préparés selon le procédé général décrit dans EP 0 611 003.

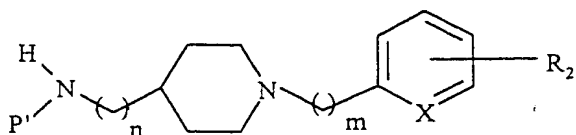
Les amines de formule (III) peuvent être préparées par réaction des synthons convenables de formule (VIII) :



où Hal représente un halogène et R₂, m et X sont tels que définis ci-dessus, avec une pipéridine de formule (IX) :



où n est tel que défini ci-dessus et P' représente un groupe protecteur, dans un solvant organique, en présence d'une base, suivie par l'élimination du groupe P' des composés de formule (X) ainsi obtenus :



(X)

Comme solvant de réaction, on peut utiliser par exemple le diméthylformamide, la pyridine, le diméthylsulfoxyde, un éther linéaire ou cyclique ou un solvant chloré tel que le dichlorométhane.

Comme base on peut utiliser par exemple un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin tel que le carbonate de potassium ou une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

La réaction de condensation ci-dessus est complète en quelques heures, normalement en 2 :12 heures.

La température de réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

Comme groupes protecteurs P' , on peut utiliser les groupes acyles, tel que formyle, acétyl, propionyl, phénylacétyl phénoxyacétyl et similaires ; un groupe alcoxycarbonyl tel que tert-butoxycarbonyl et similaires ; un groupe alcoxycarbonyl tel que méthoxypropionyl et similaires ; un groupe alcoxycarbonyl substitué tel que monochlorométhylcarbonyl, dichlorométhylcarbonyl, trichlorométhylcarbonyl, trichloroéthylcarbonyl, trichloropropylcarbonyl, trifluorométhylcarbonyl et similaires ; un groupe arylalkoxycarbonyl substitué tel que 4-nitrobenzyloxycarbonyl et similaires ; un groupe benzyle ; un groupe benzyle substitué ; un groupe diphenylméthyle éventuellement substitué ; un groupe trityl éventuellement substitué, tel que 4-méthoxyphényldiphenylméthyle ou di-(4-méthoxyphényl)phénylméthyle ; un groupe silylant tel que triméthylsilyl ou éthyldiméthylsilyl ou tert-butyldiméthylsilyl et similaires.

Lesdits groupes protecteurs peuvent être éliminés selon les méthodes conventionnelles par exemple par réduction ou hydrolyse. Une description plus détaillée de ces groupes amino-protecteurs ainsi que les méthodes pour leur préparation et leur élimination sont données par exemple par T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Jhon Wiley & Sons, 1981 et par J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973.

L'élimination de ces groupes protecteurs est effectuée selon les méthodes habituelles décrites pour le groupe protecteur choisi; dans le cas du tert-butoxycarbonyl par l'élimination, le clivage est normalement effectuée par hydrolyse acide.

Les composés de formule (I) ont montré une activité puissante vis-à-vis des récepteurs β_3 -adrenergiques. En outre, ces composés sont très peu toxiques ; notamment leur toxicité aigue est compatible avec leur utilisation comme médicaments pour le traitement de maladies dans lesquelles les composés ayant une affinité pour le récepteur β_3 trouvent leur application.

L'activité des composés de la présente invention vis-à-vis de l'activité β_3 a été mise en évidence à l'aide d'essais in vitro sur le colon humain selon la méthode décrite dans EP-B-436435 et dans T. Croci et al, Br. J. Pharmacol., 1997, 122: 139P.

Plus particulièrement, on a constaté que les composés de formule (I) sont beaucoup plus actifs sur le colon isolé que sur l'oreillette et sur la trachée.

Ces propriétés surprenantes des composés de formule (I) permettent d'envisager leur utilisation comme médicaments à action β_3 .

Les composés de formule (I), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent donc être indiqués par exemple dans le traitement des maladies gastro-intestinales telles que le syndrome du colon irritable, comme modulateurs de la motricité intestinale, comme lipolytiques, agents anti-obésité, anti-diabétiques, psychotropes, anti-glaucomateux, cicatrisants, anti-dépressants, comme tocolytiques pour prévenir ou retarder les accouchement précoces, pour le traitement et/ou la prophylaxie de la dysménorrhée.

L'utilisation des composés de formule (I) ci dessus, ainsi que celle de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments ci-dessus, constitue un aspect ultérieur de la présente invention.

Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères qui nécessitent un tel traitement une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 20 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 10 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 mg à 1500 mg par jour, notamment de 2,5 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter, le type de traitement, prophylactique ou curatif, et la gravité de l'affection. Les composés de formule (I) sont généralement administrés en unité de dosage de 0,1 à 500 mg, de préférence de 0,5 à 100 mg de principe actif, une à cinq fois par jour.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ci-dessus ou un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, transdermique ou rectale, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains, pour le traitement des affections susdites. Les formes
10 unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granulés et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration locale et les formes d'administration rectale.

15 Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent
20 d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du
25 propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants
30 ou des correcteurs du goût.

Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

35

Pour une administration locale, on mélange le principe actif dans un excipient pour la préparation de crèmes ou onguents ou on le dissout dans un véhicule pour l'administration intraoculaire, par exemple sous forme de collyre.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement des pathologies qui sont améliorées par une action ###₃-agoniste, qui consiste à administrer un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I), notamment les composés (I) marqués par un isotope, peuvent aussi être utilisés comme outils de laboratoire dans des essais biochimiques.

Les composés de formule (I) se lient au récepteur ###₃-adrénergique. On peut donc utiliser ces composés dans un essai ordinaire de liaison ("binding"), dans lequel on emploie un tissu organique où ce récepteur est particulièrement abondant, et on mesure la quantité de composé (I) déplacé par un composé test, pour évaluer l'affinité dudit composé vis-à-vis des sites de liaison de ce récepteur particulier.

Un autre objet spécifique de la présente invention est donc un réactif utilisable dans les essais biochimiques, qui comprend au moins un composé de formule (I) convenablement marqué.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

4-tert-butoxycarbonylamino-pipéridine.

On mélange à la température ambiante pendant 2 heures 25 g (0,13 mole) de 4-amino-1-benzylpipéridine, 36,2 ml (0,26 mole) de triéthylamine et 31,2 g (0,143 mole) de di-tert-butyl-dicarbonat dans 200 ml de diméthylformamide. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on cristallise le produit ainsi obtenu dans 200 ml d'éther isopropylique. On obtient 33 g de 1-benzyl-4-tert-butoxycarbonylamino-pipéridine qu'on hydrogène dans un mélange de 200 ml d'éthanol

et 100 ml de tétrahydrofurane en présence de 3 g de Pd/C à 10%. Après filtration du catalyseur, on isole le composé du titre. P.f. 157-160°C.

EXEMPLE 2

4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine.

5 On chauffe à 80°C pendant 18 heures un mélange du produit de l'exemple 1 de triéthylamine et de l'acide 6-chloronicotinique. Après refroidissement, on ajoute de l'eau, on extrait l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le composé du titre. P.f. 140-142°C.

10 EXEMPLE 3

4-amino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine (dichlorhydrate hydraté).

On dissout le produit de l'exemple 2 dans de l'acétate d'éthyle et on ajoute une solution 3N d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle et on laisse agiter à la température ambiante pendant 10 heures. On filtre et on lave à l'acétone. On obtient le produit du
15 titre. P.f. 148-150°C.

EXEMPLE 4

2 amino-3-nitro-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène.

On mélange 21,7g (0,095 mole) de glycidyltosilate, 10 g (0,0475 mole) de 2-amino-3-nitrophénol, 6,5 g de K₂CO₃ rapé dans l'acetone et on chauffe au reflux pendant 18
20 heures. On filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le brut de réaction par flash chromatographie en éluant par un mélange hexane/acétate d'éthyle =9/1. On obtient le composé du titre. P.f. 76°-78°C.

EXEMPLE 5

3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(2-amino-3-nitrophenoxy)-2-propanol.

On mélange 1 g (0,00475 mole) du composé obtenu de l'étape précédente avec 1,53 g (0,00475 mole) de 4-amino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine dans 50 ml de éthanol. On chauffe à reflux pendant une nuit et on évapore sous pression réduite. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange acétate d'éthyle/éthanol=9/1. On obtient le composé du titre. P.f. 140-142°C.
30

EXEMPLE 6

3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(2,3 diaminophenoxy)-2-propanol

1,71 g (0,0037 mole) du composé de l'étape précédente sont hydrogénés à température
35 ambiante dans 120 ml d'éthanol en présence de 0,8 g de Pd/C à 5%. Après avoir filtré et

évaporer le solvant on purifie le brut de réaction par flash -chromatographie en éluant par un mélange acétate d'éthyle/éthanol =7/3. On obtient le composé du titre.

EXEMPLE 7

3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazol-4-yloxy]-2-propanol

Le produit obtenu dans l'étape précédente est placé sous agitation à température ambiante pendant une nuit avec 0,44 g de N,N-carbonyldiimidazole (0,027 mole) dans 50 ml de THF. On évapore le solvant sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau. Après anhydrication et évaporation du solvant on purifie par chromatographie une première fois en éluant par un mélange chlorure de méthylène/méthanol = 8/2 et une deuxième fois en éluant par un mélange méthanol/acétate d'éthyle = 8/2. On obtient le produit du titre P.f. 191°-193°C.

EXEMPLE 8

2-[2-(4-nitrophényl)-diazényl]-5-(2,3-époxypropoxy)-pyridine

A une solution contenant 1,82 g de 5-hydroxy-2-(2-(4-nitrophényl)diazényl)pyridine (0,01043 mole), préparée selon le procédé décrit en J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 6049, 0,692 ml de 2,3-époxypropanol (0,01043 mole) et 2,74 g de Ph_3P (0,01043 mole) dans 18 ml de DMF on ajoute à 0°C, sous atmosphère d'azote, 1,64 ml de diéthylazodicarboxylate (0,01043 mole). On laisse réagir pendant une heure à 0°C et puis pour 40 heures à la température ambiante sous agitation. On ajoute de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par chromatographie en éluant par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ =100/2. On obtient le produit du titre. P.f. 150-152°C (déc).

EXEMPLE 9

3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[2-(2-(4-nitrophényl)-diazényl)-pyrid-5-yloxy]-2-propanol

On chauffe au reflux pendant 7 heures, une solution de 1,15 g (0,00383 mole) du produit de l'exemple 8 et 1,05 g (0,00421 mole) de 1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridylamino dans 20 ml d'éthanol. On filtre, on sèche et on cristallise dans une solution d'éthanol et CH_2Cl_2 . On obtient le produit du titre. P.f. 172°C.

EXEMPLE 10

3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[2-amino-pyrid-5-yloxy]-2-propanol

On dissout 1,37 g (0,002509 mole) du produit de l'exemple 9 avec 0,16 g de Pd/C dans 30 ml d'éthanol et 2 ml de CH_3COOH (d= 1.049, 0,0347 mole). On hydrogène pendant 9 heures sous agitation à une température comprise entre 15 et 20 °C. Le brut de

réaction est filtré sur célite et lavé à l'éthanol. On évapore le solvant et on ajoute 30 ml d'une solution saturée en NaHCO_3 , 5 ml de NaOH 1N et on extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par chromatographie en éluant par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 95/5/0,5$ et ensuite 90/10/1.

5 On obtient le produit du titre.P.f. 120-122°C.

10

15

20

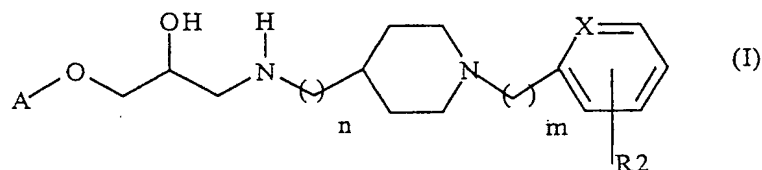
25

30

35

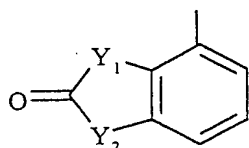
REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :

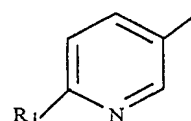


10 où X est N ou CH ;

A représente un groupe de formule (a) ou (b)



(a)



(b)

R_1 représente l'hydrogène, ou un groupe $-NH_2$, $-NR_3R_4$, $-NR_3CO(C_1-C_4)Alk$, $-NR_3SO_2(C_1-C_4)Alk$;

R_2 représente l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$, un groupe $(C_1-C_4)alcoxy$, un halogène, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-CONR_3R_4$, $-NO_2$, $-SO_2NR_3R_4$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

m et n représentent indépendamment 0, 1 ou 2 ;

R_3 et R_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$;

Y_1 et Y_2 représentent indépendamment NH ou O ;

et leurs sels ou solvates.

2. Composés selon la revendication 1, où \bar{X} représente CH.

3. Composés selon la revendication 1, où X représente l'azote et le groupe R_2 est dans la position 5.

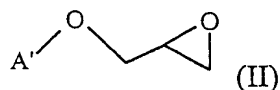
4. Composés selon la revendication 1 où le groupe $(C_1-C_4)Alk$ est un groupe méthyle ou éthyle.

5. Composés selon la revendication 1 où R_2 est choisi parmi $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-NO_2$, $-CONR_3R_4$ et $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$.

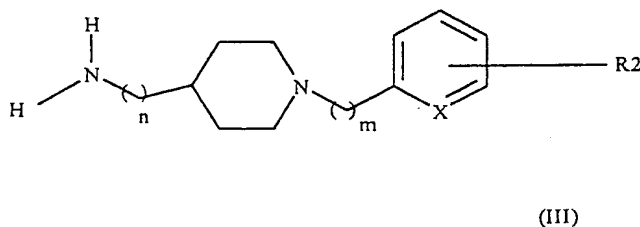
6. Le 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(1,2-dihydro-2-oxo-benzimidazol-4-yloxy)-2-propanol et ses sels ou solvates.

7. Le 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[2-aminopyrid-5-yloxy]-2-propanol et ses sels ou solvates.

8. Procédé pour la préparation des composés de la revendication 1 caractérisé en ce qu'on fait réagir un époxyde de formule (II) :

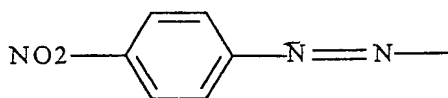


dans laquelle A' représente le groupe (a) ou le groupe (b) dans lequel R₁ est éventuellement protégé, où (a), (b) et R₁ sont tels que définis dans la revendication 1, avec une amine de formule (III)

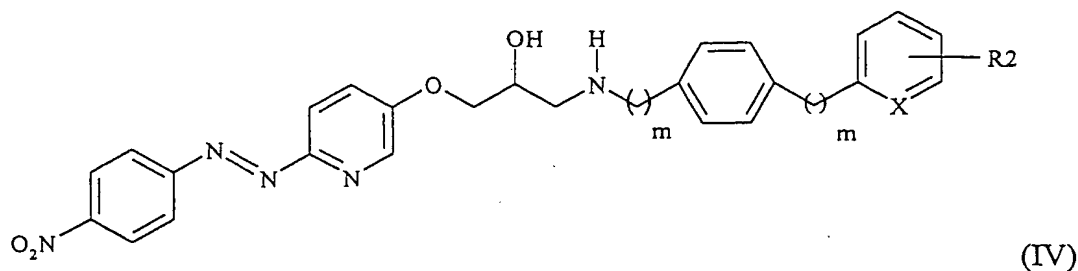


où m, n, R₂ et X sont tels que indiqués ci-dessus, on élimine le groupe protecteur éventuellement présent et éventuellement on transforme le produit de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels ou solvates.

9. Procédé pour la préparation d'un composé de la revendication 1 où A représente un groupe (b) et R₁ est un groupe NH₂ caractérisé en ce qu'on fait réagir un produit de formule (II) tel que défini dans la revendication 8 où A' est le groupe (b) et R₁ est un groupe de formule :

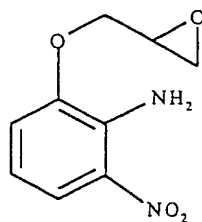


avec une amine de formule III et on soumet le produit de formule IV ainsi obtenu :



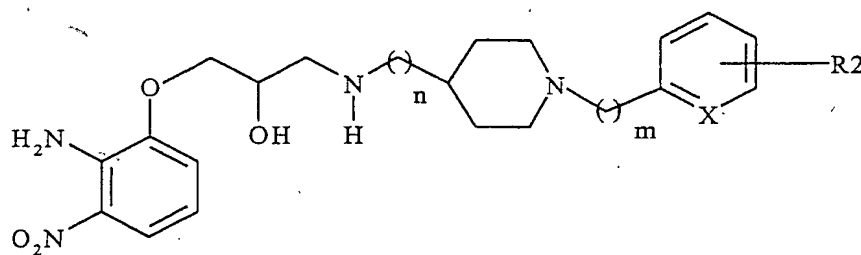
à une réaction d'hydrogénation pour transformer le groupe 4-nitrophényldiazenyle en groupe amino et éventuellement on transforme le produit de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels ou solvates.

10. Procédé pour la préparation des composés de la revendication 1 où A représente le groupe (a) et Y_1 et Y_2 représentent un atome d'azote caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (V) :



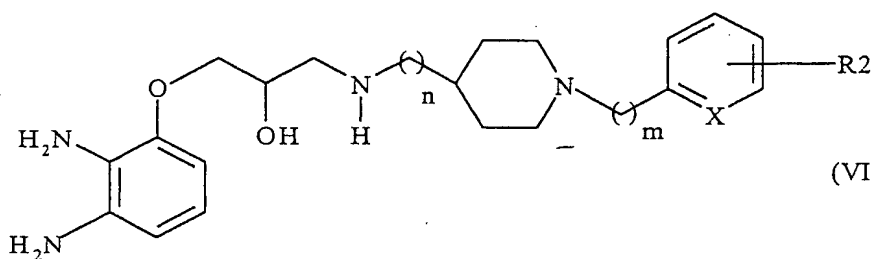
(V)

avec un composé de formule (III) tels que défini dans la revendication 8, on réduit le groupe nitro du produit de formule (VI) ainsi obtenu :



(VI)

on traite le produit de formule (VII) ainsi obtenu :



(VII)

avec un agent de carbonylation, on isole le produit de formule (I) ainsi obtenu et éventuellement on le transforme en un de ses sels ou solvates.

11. Procédé selon la revendication 10 caractérisé en ce que l'agent de carbonylation est choisi parmi le carbonyldiimidazole et le phosgène.
12. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de la revendication 1 en tant que principe actif.
13. Utilisation d'un composé selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments indiqués dans la syndrome du colon irritable, ou à action modulatrice

de la motilité intestinale, lipolytique, anti-obésité, anti-diabétique, psychotrope, anti-glaucomeuse, cicatrisante, anti-dépressive, comme tocolytiques pour prévenir ou retarder les accouchements précoces, pour le traitement et/ou la prophylaxie de la dysménorrhée.

5

10

15

20

25

30

35